

Thiophene zeigen, daß bei Anwendung von 2,2'-Dipropionylsuccinimid im Rahmen einer Kombinationstherapie mit methablocischen Weichschichtkonzernen zu rechnen ist, wobei diese Verbindung keinen direkten Antitumor-Effekt der Apparatur, sondern die Hypertonisation anderer Antineoplastika hervorruft und schließlich zu einer Enzyminduktion führt, die unter Berücksichtigung der relativ hohen Dosierung im Vergleich zur therapeutischen Dosis weniger stark ausgeprägt ist als bei bekannten, ausgesprochen potenteren Induktoren.

Bei Freunden Dipl.-Pharm. R. Kuhn und Frau U. Münchik danken wir uns für wertvolle technische Mitarbeit.

#### Literatur

1. Diederich, H.-W., J. Borchardt und S. Pfeiffer, Pharmazie 30, 184 (1975)
2. Diederich, H.-W., J. Borchardt und S. Pfeiffer, Biol. 20, 379 (1976)
3. Diederich, H.-W., J. Borchardt, S. Pfeiffer und R. Kuhn, Biol. 20, 400 (1977)
4. Diederich, H.-W., J. Borchardt-Orgler und S. Pfeiffer, Biol. 20, 385 (1978)
5. Borchardt, J., H.-W. Diederich und S. Pfeiffer, Biol. 20, 385 (1978)
6. Borchardt, J., und S. Pfeiffer, Biol. 21, 362 (1979)
7. Staub, K., H. Wunderlich und A. Staub, Biol. 20, 38 (1979)

Eingegangen am 8. Juli 1979

Dr. H.-H. Borchardt  
Prof. Dr. S. Pfeiffer  
DDR - 113 Berlin-Wilmersdorf  
Goethestr. 84

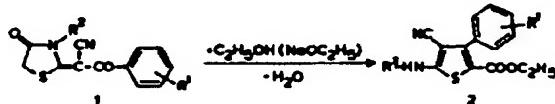
Pharmazie 35, H. 10 (1980)

Chemische Biologische der Phänotypischen Reaktion „Lichter Flammen“: Chemische Aktivität und biologische Wirkung in der Thiophenreihe

#### 2. Mittung: Reduktive Umsetzung des 2-Mercaptothiophen-4-one

H. DIEDERICH und P. KIRK

Sowohl substituierte Thiasolidin-4-one [3] als auch Thiophene [8] sind seit längerem als biologisch aktiv beschrieben. In jüngster Zeit wurde besonders über 2-Iminothiophen-4-one und deren 5-Arylidenderivate berichtet. Derartige Verbindungen können hypoglykämische [13], tuberkulostatische [13], spasmolytische [5], aber auch nematicide [8] und fungizide [1, 9, 11] Eigenschaften besitzen.



Pharmazie 35, H. 10 (1980)

Hygien-Institut der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Lehrstuhl für Allgemeine und Komparative Hygiene

#### Papierchromatografische Unterscheidung von Nylon® und Perlon® L (Dederon®) unter Verwendung unterschiedlicher Filtrat-Papiertorten

H. THIELEMANN

Die Hydrolyseprodukte von Nylon® (Adipinsäure und Hexamethylenediamin) und Perlon® L (Dederon®; ε-Aminocapronsäure) wurden an Filtrat-Spezialpapieren für die PC der Spezialpapierfabrik Niederschlag des VEB Freiberger Zellstoff- und Papierfabrik zu Weißenborn (DDR) getrennt und unter Verwendung von Bromkresolgrünlösung als Sprühreagens (Herstellung: 0,04 g Bromkresolgrün werden in 100 ml Athanol gelöst und mit 0,1 N NaOH bis zur eben auftretenden Blaufärbung versetzt) identifiziert.

Verwendet man als Laufmittelsystem ein Gemisch aus Butanol/Ameisensäure/Wasser (40:20:40), so erhält man nach dem Entwickeln der an der Luft getrockneten Papierchromatogramme mit Bromkresolgrünlösung für Hexamethylenediamin einen blauen, für Adipinsäure und ε-Aminocapronsäure einen gelben Fleck auf blaugrünem Untergrund. Die Chromatogramme

Im Rahmen unserer Untersuchungen über Struktur-Wirkungsbeziehungen in der Thiophenreihe [10] haben wir auch Thiasolidin-4-one 1 durch basekatalysierte Umsetzung von α-Aroyl-α-cyanthiocetamiden mit α-Halogenkarbonsäuren bzw. -estern synthetisiert und daraus mit substituierten Benzaldehyden die entsprechenden 5-Benzylidenderivate erhalten [4].

Der Grundkörper dieser Reihe (1: R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) wurde bereits kurz vorher beschrieben [4].

Tabelle 3-Anilino-3-aryl-4-cyanthiophen-2-carbonsäureethylester(2)

S	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Schmp. (°C)	Ausbeute (%)
a	4-Cl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	203–204	63
b	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	219–220	58
c	H	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	196–198	67

Gesäß und Mitarb. [6] konnten 2-Dicyanmethyliden-3-phenylthiasolidin-4-one in Athanol/Natriumäthylat zu 2-Amino-5-anilino-4-cyanthiophen-2-carbonsäureethylester umlagern. Bei der von uns unter analogen Bedingungen durchgeführten Reaktion erhielten die Thiasolidin-4-one 1 zwar ebenfalls eine Ringöffnung, der nachfolgende erneute Ringachluß verläuft jedoch nicht wie vorher über eine Nitrylcyclisierung, sondern führt durch eine aldolartige C-2/C-3-Bindungsknüpfung zu 5-Anilino-3-aryl-4-cyanthiophen-2-carbonsäureethylestern 2.

Die Strukturen der Verbindungen 2 wurden durch elementaranalytische und spektroskopische Daten (IR in Nujol: CN 2900 cm<sup>-1</sup>) gesichert [7].

#### Experimenteller Teil

##### 5-Anilino-3-aryl-4-cyanthiophen-2-carbonsäureethylester (2a–c)

In einer Lösung von 0,8 g Na in 15 ml ab. C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH erhitzt man 0,01 mol 1 [4] 5 min zum Sieden. Nach dem Erkalten wird in das dreifache Volumen H<sub>2</sub>O eingetragen, der Niederschlag abgesaugt und aus C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH umkristallisiert.

1. Mitt.: Pharmazie 35, 218 (1979)

Tabelle Rp-Werte der Hydrolyseprodukte von Nylon und Perlon L (Dederon) an unterschiedlichen Papiertorten

Papiertorte	Laufzeit (D)	Lauf- strecke (cm)	Rp-Wert Adipinsäure	Hexamethylenediamin	ε-Aminocapronsäure
FN 1	18	22	0,93	0,48	0,39
FN 2	20	27	0,75	0,21	0,32
FN 4	17	25	0,66	0,38	0,30
FN 5	10	18	0,73	0,17	0,25
FN 6	10	18	0,73	0,10	0,20
FN 7	7	20	0,90	0,33	0,43
FN 8	8	17	0,84	0,80	0,35

können zur besseren Sichtbarmachung der Hydrolyseprodukte kurze Zeit im Trockenschrank bei etwa 100 °C aufbewahrt werden. Die Ergebnisse sind in der Tab. angeführt.

Eingegangen am 18. Juli 1979

Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. H. Thielemann  
DDR – 4010 Halle/Saale  
Französische Str. 1, Haus 56

**REFERENCES AND NOTES FOR THE PRESENT STUDY IN LOCAL ANESTHETICS**

1. Arisona, E. J., *J. med. Chem.*, **17**, 620 (1974).
2. Arisona, E. J., W.-B. Shieh and S. Simons, *Pharmacochemistry* (London) **10**, 2025 (1970).
3. Brunn, V. G., *Chem. Rev.*, **61**, 105 (1961).
4. Datta, H., and P. Karp, *Wise Z. PHG Göttingen*, math.-med. Vol. 1977, 115.
5. Datta, P. K., and A. Nagash, *J. Indian Chemists. (Calcutta)* **65**, 127 (1973); ref.: C. A. **83**, 68 783 (1974).
6. Gomati, K., and M. Hantash, *J. prakt. Chem.* **259**, 245 (1974).
7. Krug, P., *Dissertation*, Halle 1970.
8. Martínez-Salas, M., and G. T. Ruiz, *J. med. pharmac. Chem.* **1**, 167 (1959).
9. Rao, R. P., and M. H. Singh, *J. Indian chem. Soc.* **55**, 686 (1978); ref.: C. A. **88**, 2 810 z (1978).
10. Schäffer, H.-E., H. Dohse and W. Schucht, *Pharmazie* **33**, 818 (1978).
11. Singh, M. H., *J. Indian chem. Soc.* **55**, 786 (1978); ref.: C. A. **88**, 17 211 b (1978).
12. Tuckman, A. A., A. J. Prickett, N. I. Prosser and L. A. Derryberry, *Chem.-farm.* **2**, 9, 12 (1964); ref.: C. A. **60**, 124 876 e (1975).
13. Zelenka, V. G., and M. J. Kudlik, *Farmaco-crocydyl* **2**, (Kiev) **38**, 38 (1973); ref.: C. A. **88**, 50 681 w (1974).

Eingangenen am 21. Juli 1978

Prof. Dr. H. Dohse  
Dr. P. Krug  
DDR - 44 Göttingen  
Goldberger Str. 13

Pharmazie **33**, H. 10 (1978)

Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmacy,  
University of Alexandria, Alexandria, A.R.E.

**Synthesis of Some Potential Local Anesthetics**

R. SOLIMAN

Local anesthetics show no marked specificity owing to their widely different chemical constitution. Ariens and Simons [1] concluded that the receptors of these agents could not be very selective, yet even a slight change of structure can lead to a loss of activity, thus indicating that definite physical and chemical properties are of great significance in the effectiveness of local anesthetics.

Since there is no ideal local anesthetic among the drugs in use because of their considerable toxicity or rapid hydrolysis, this encourages the synthesis of twelve new benzocaine and procaine derivatives with N-substituted aminoacetyl residues (the active moiety of lidocaine).

Benzocaine and procaine were treated with chloroacetyl chloride in dry benzene and the resulting  $\alpha$ -chloroacetamido derivatives were treated with the appropriate amine in dry benzene to afford the N-substituted aminoacetyl compounds 1-13. Preliminary pharmacological testing revealed that compounds 1, 8 and 11 are more potent and showed longer duration of action than benzocaine and procaine.

**Experimental**

All m. p. are uncorrected. The IR spectra were taken as Nujol mulls with Beckman 4310 IR spectrophotometer. Microanalyses were carried out in the Microanalytical Unit, Faculty of Science, University of Cairo, Cairo, A. R. E.

**1. Ethyl  $\alpha$ -chloroacetamidobenzoate**

To a mixture of 16.5 g (0.1 mole) benzocaine, 8.4 g NaHCO<sub>3</sub> in 100 ml dry C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, was added, dropwise, with stirring, 11.3 g (0.1 mole) chloroacetyl chloride. The reaction mixture was refluxed for 30 min, filtered, concentrated and allowed to crystallize. M. p. 116 °C (as recorded). Yield: 88%.

**2. 2-(Diethylamino)-ethyl- $\alpha$ -chloroacetamidobenzoate**

To a mixture of 23.6 g (0.1 mole) procaine, 8.4 g NaHCO<sub>3</sub> in 100 ml dry C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, was added, dropwise, with stirring 11.3 g (0.1 mole) chloroacetyl chloride. The reaction mixture was refluxed for 30 min, filtered, concentrated and allowed to crystallize. M. p. 145 °C (as recorded). Yield: 80%.

**3. N-( $\alpha$ -substituted aminoacetyl)- $\alpha$ -aminobenzoate Esters (1-13)**

To a mixture of 0.01 mole of the above substances respectively in 25 ml abs. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>OH was added, with stirring a solution of 0.02 mole of the appropriate amine in 5 ml abs. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>OH. The reaction mixture was refluxed for 30 min, concentrated and allowed to crystallize (Table).

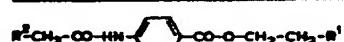
**References**

1. Ariens, E. J., and A. M. Simons, *Arch. Int. Pharmacodynam. Therap.* **141**, 209 (1968).

Received July 23, 1978

Dr. Raafat Soliman  
University of Alexandria  
Alexandria/A.R.E.

**Table**



No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)	M. p. °C	Formula	Analysis calcd.			found		
						C	H	N	C	H	N
1	H	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	80	212	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	64.7	7.9	10.1	64.7	8.1	9.9
2	H	NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH=CH <sub>2</sub>	76	78	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	64.1	6.9	10.7	63.9	6.6	10.6
3	H	NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	78	72	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	64.7	7.9	10.1	64.4	8.0	9.7
4	H	NH-cyclohexyl	76	110	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	67.1	7.9	9.2	66.8	7.5	8.8
5	H	piperidino	85	86	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	65.2	7.6	9.7	65.5	7.5	9.5
6	H	piperazine	88	203	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	61.9	7.2	14.4	51.8	6.8	14.0
7	H	morpholino	82	206	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	61.6	6.8	9.6	51.6	7.3	9.2
8	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	80	232	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	65.3	8.9	12.0	65.1	8.6	11.7
9	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	NHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	75	218	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	65.3	8.9	12.0	64.8	8.4	11.6
10	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	NH-cyclohexyl	78	180	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	67.2	8.1	11.2	67.0	7.8	10.6
11	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	piperidino	85	135	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	66.5	8.6	11.6	66.7	8.7	11.3
12	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	piperazine	77	228	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	63.0	8.3	15.5	62.6	8.2	15.0
13	N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	morpholino	80	114	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	62.8	8.0	11.6	62.2	7.5	11.1

\* All compounds were recrystallized from ethanol